

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION
(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
US Department of Commerce
United States Patent and Trademark
Office, PCT
2011 South Clark Place Room
CP2/5C24
Arlington, VA 22202
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 06 July 2001 (06.07.01)	
International application No. PCT/DE00/02758	Applicant's or agent's file reference 401129GA
International filing date (day/month/year) 12 August 2000 (12.08.00)	Priority date (day/month/year) 16 August 1999 (16.08.99)
Applicant BERTLING, Wolf et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

24 February 2001 (24.02.01)

in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer H. Zhou
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
F DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 401129GA	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/DE 00/ 02758	Internationales Anmelde datum (Tag/Monat/Jahr) 12/08/2000	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 16/08/1999

Anmelder

NOVEMBER AKTIENGESELLSCHAFT GESELLSCHAFT FÜR ...

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt **3** Blätter.

Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
- Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.
- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das
- in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.
- zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

- wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

IDENTIFIKATION EINER BIOPOLYMERSEQUENZ AUF FESTKORPEROBERFLÄCHEN

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

- wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. **—**

- wie vom Anmelder vorgeschlagen
- weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
- weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.
- keine der Abb.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

T/DE 00/02758

A. Klassifizierung des Anmeldungsgegenstandes
IPK 7 G01N33/543 C12Q1/68

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 G01N C12Q

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr.-Anspruch Nr.
X	WO 98 31839 A (HARVARD COLLEGE) 23. Juli 1998 (1998-07-23) Seite 28, Zeile 21 -Seite 34, Zeile 31; Abbildungen 8-16 ---	1-12
X	US 5 567 301 A (STETTER JOSEPH R ET AL) 22. Oktober 1996 (1996-10-22) das ganze Dokument ---	1-12
X	WO 98 19153 A (VADGAMA PANKAJ MAGANLAL ;WARRINGER KEITH STEWART ROBERT (GB); UNIV) 7. Mai 1998 (1998-05-07) Ansprüche 1,13,16 ---	1-12
X	EP 0 244 326 A (BIO MERIEUX) 4. November 1987 (1987-11-04) Seite 1, Zeile 21 - Zeile 39; Beispiel 5 ---	1-12
		-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifeilhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

7. März 2001

26/03/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Hart-Davis, J

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

T/DE 00/02758

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
E	WO 00 77523 A (CHOONG VI EN ;LI CHANGMING (US); MARACAS GEORGE (US); MOTOROLA INC) 21. Dezember 2000 (2000-12-21) Ansprüche 1,11,12,15,16; Beispiele 1-3 ---	1-12
A	H-W FINK, C SCHÖNENBERGER: "Electrical conduction through DNA molecules" NATURE, Bd. 398, 1. April 1999 (1999-04-01), Seiten 407-410, XP002162319 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	
A	S O KELLEY, N M JACKSON, M G HILL, J K BARTON: "Long-Range Electron Transfer through DNA films" ANGEW. CHEM. INT. ED., Bd. 38, Nr. 7, 1999, Seiten 941-945, XP002162320 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	
T	SOUTEYRAND E ET AL: "Comparison between electrochemical and optoelectrochemical impedance measurements for detection of DNA hybridization." APPLIED BIOCHEMISTRY AND BIOTECHNOLOGY, Bd. 89, Nr. 2-3, November 2000 (2000-11), Seiten 195-207, XP000989714 ISSN: 0273-2289 das ganze Dokument ---	1-12

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 00/02758

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9831839 A	23-07-1998	AU EP	5926598 A 0981643 A	07-08-1998 01-03-2000
US 5567301 A	22-10-1996		KEINE	
WO 9819153 A	07-05-1998	AU EP	4785497 A 0934516 A	22-05-1998 11-08-1999
EP 0244326 A	04-11-1987	FR AT DE DE DE ES GR PT	2598227 A 93320 T 3787041 A 3787041 T 244326 T 2002695 T 88300142 T 84810 A,B	06-11-1987 15-09-1993 23-09-1993 24-03-1994 03-11-1988 01-01-1994 16-12-1988 01-05-1987
WO 0077523 A	21-12-2000		KEINE	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM
GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

REC'D 22 NOV 2001

WIPO PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

13

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 401129GA	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)
Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/02758	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 12/08/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 16/08/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK G01N33/543		
<p>Anmelder NOVEMBER AKTIENGESELLSCHAFT GESELLSCHAFT FÜR ...</p> <p>1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).</p> <p>Diese Anlagen umfassen insgesamt 3 Blätter.</p> <p>3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> I <input checked="" type="checkbox"/> Grundlage des Berichts II <input type="checkbox"/> Priorität III <input type="checkbox"/> Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erforderliche Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit IV <input type="checkbox"/> Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung V <input checked="" type="checkbox"/> Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erforderlichen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung VI <input type="checkbox"/> Bestimmte angeführte Unterlagen VII <input checked="" type="checkbox"/> Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung VIII <input type="checkbox"/> Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung 		

Datum der Einreichung des Antrags 24/02/2001	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 20.11.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Hoesel, H Tel. Nr. +49 89 2399 8693



THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/02758

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-6 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

11,12 ursprüngliche Fassung

1-10 eingegangen am 23/10/2001 mit Schreiben vom 22/10/2001

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- Beschreibung, Seiten:
- Ansprüche, Nr.:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/02758

Zeichnungen, Blatt:

5. Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1 - 10
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1 - 10
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1 - 10
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen **siehe Beiblatt**

VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:
siehe Beiblatt

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

- D1: WO 98 31839 A
- D2: EP-A-0 244 326
- D3: US-A-5 567 301
- D4: WO 98 19153 A

SEKTION V:

1. Die unabhängigen Ansprüche 1 und 6 wurden durch Aufnahme des Merkmals, daß Leitfähigkeitspromotoren **in** die Biopolymerschicht zur Erhöhung der Leitfähigkeit eingebracht werden, spezifiziert.
- 1.1. Aus der Beschreibung ist zu entnehmen, daß dies vor oder nach der Hybridisierung (d.h. nach erfolgter Sensitivierung), z.B. durch Bedampfen, elektrochemische Einlagerung, Zugabe von elektroaktiven Substanzen, die speziell an ssDNA oder dsDNA binden, etc, erfolgt (siehe S. 4 und 5, jeweils 3. Absatz).
- 1.2. Als nächstliegender Stand der Technik wird D1 angesehen.
 - (i) D1 offenbart zwei grundsätzlich verschiedenen Methoden/Vorrichtungen. In einer ersten Ausführungsart erfolgt eine Hybridisierung zweier auf planaren Oberflächen immobilisierten Nukleinsäurespezies. Die einzelsträngigen Nukleinsäuren werden mittels konventioneller Alkylthiolsubstituenten an der Sensoroberfläche immobilisiert. Die bindungsbeteiligten Goldatome sind Bestandteil der Elektrodenoberfläche und werden somit nicht als Teil der Biopolymerschicht angesehen
 - (ii) D1 offenbart als zweite Ausführungsart die Immobilisierung von Proteinliganden mittels Polyhistidin und einem spacergebundenen Metallion, i.e. hier ist das Metallion integrierter Bestandteil der Biopolymerschicht. Diese Ausführungsart verwendet jedoch nur eine immobilisierte Fängerspezies (der Analyt ist in Lösung) zudem ist der Meßsensor nicht als planare Oberfläche ausgestaltet (Fig. 14, 15).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Keine der vorgenannte Ausführungsarten ist somit neuheitsschädlich für die anspruchsgemäße Methode oder Vorrichtung.

- 1.3. Die Entgegenhaltungen D2 - D4 unterscheiden sich vom Anspruchsgegenstand darin, daß keine zweite an eine planare Festphase gebundene Biopolymerschicht vorgesehen ist. D2 und D4 offenbaren des weiteren keine Einlagerung von Leitfähigkeitspromotoren in die Biopolymerschicht.
- 1.4. Der Gegenstand der Ansprüche 1 - 10 ist somit neu im Sinne von Art. 33(2) PCT.
- 1.5. Die Neuheitanalyse von Anspruch 6 basiert auf der Einbeziehung aller in diesem Anspruch aufgeführten technischen Merkmale. Sollte der Anspruch dahingehend geändert werden, daß die zweite sensitivierte Oberfläche als Analyt (e.g. Markierungschip) nicht Bestandteil der eigentlichen Sensorvorrichtung ist, ergäbe sich ein Neuheitsproblem mit dem Stand der Technik gemäß D1 und D3.

Beide Dokument offenbaren Sensorvorrichtungen bei denen Metallionen bzw. atome in der Biopolymerschicht vorhanden sind (siehe 1.2(ii) und D3, Fig. 1, col. 4, line 61 - col. 5, line 8). Diese tragen inhärent zu einer Erhöhung der Leitfähigkeit bei.

2. Die Einbringung von Leitfähigkeitspromotoren in Biopolymerschicht(en) in konduktometrischen Vorrichtungen, die auf einer Interaktion zweier sensitivierter, planarer Oberflächen basieren, ist durch den vorliegenden Stand der Technik nicht nahegelegt.

Daher wird der Gegenstand der Ansprüche 1 - 10 für erfinderisch im Sinne von Art. 33(3) PCT erachtet.

SEKTION VII:

3. In Widerspruch zu den Erfordernissen der Regel 5.1 a) ii) PCT werden in der Beschreibung weder der in den Dokumenten D1 - D4 offenbarte einschlägige Stand der Technik noch diese Dokumente angegeben.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/02758

-
4. Die Beschreibung steht nicht, wie in Regel 5.1 a) iii) PCT vorgeschrieben, in Einklang mit den Ansprüchen.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Patentansprüche

1. Verfahren zur Identifikation einer fälschungssicheren
Markierung in Form eines auf eine Oberfläche eines ersten
5 Substrats aufgebrachten ersten Biopolymers,

wobei das erste Biopolymer als Schicht mit darin zur Verstärkung elektrischer Meßgrößen eingebrachten elektroaktiven Metallatomen, -ionen, -clustern oder Komplexmolekülen auf die
10 Oberfläche aufgebracht wird,

wobei das erste Biopolymer mit einem dazu affinen, als Schicht mit darin zur Verstärkung elektrischer Meßgrößen eingebrachten elektroaktiven Metallatomen, -ionen, -cluster oder
15 Komplexmolekülen auf einer Oberfläche eines zweiten Substrats aufgebrachten, zweiten Biopolymer in Kontakt gebracht wird und

wobei die Identifikation des ersten Biopolymers vorgenommen
20 wird durch Auswertung der durch die affinitätsbedingten Adhäsion bewirkten Änderung der elektrischen Meßgröße der Impedanz oder der Leitfähigkeit.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Änderung der Impedanz oder der Leitfähigkeit im Gleich- und/oder Wechselstrombereich in Abhängigkeit von einer aufgeprägten Wechselspannungs- oder Wechselstromfrequenz gemessen wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei mindestens eine
30 der Oberflächen elektrisch leitfähig ist und die Änderung über diese Oberfläche gemessen wird.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

4. Verfahren nach Anspruch 3, wobei die Oberflächen durch einen Isolator getrennten werden.

5. Verfahren nach den vorhergehenden Ansprüche, wobei die Bestimmung der Änderung mittels einer Referenzelektrode und/oder einer Gegenelektrode durchgeführt wird.

6. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

10

wobei auf einer Oberfläche eines ersten Substrats ein erstes Biopolymer derart aufgebracht ist, daß es mit einem dazu affinen, zweiten auf einer Oberfläche eines zweiten Substrats aufgebrachten Biopolymer in Kontakt bringbar ist,

15

wobei das erste und zweite Biopolymer in Form einer Schicht auf die Oberfläche sind und die Schicht zur Verstärkung elektrischer Meßgrößen mit elektroaktiven Metallatomen, -ionen, -cluster oder Komplexmolekülen versehen ist, und

20

wobei zur Identifikation des ersten Biopolymers eine Einrichtung zur Auswertung einer durch affinitätsbedingte Adhäsion ausgelösten Änderung der elektrischen Meßgrößen der Impedanz oder der Leitfähigkeit vorgesehen ist.

25

7. Vorrichtung nach Anspruch 6, wobei mittels der Einrichtung zur Auswertung die Änderung im Gleichstrom- und/oder Wechselstrombereich in Abhängigkeit von einer aufgeprägten Wechselspannungs- oder Wechselstromfrequenz meßbar ist.

30

THIS PAGE BLANK (USPTO)

8. Vorrichtung nach Anspruch 6 oder 7, wobei mindestens eine der Oberflächen elektrisch leitfähig ist und die Änderung über diese Oberfläche meßbar ist.

5 9. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 6 bis 8, wobei des erste und/oder zweite Bioploymer auf einem auf der Oberfläche vorgesehenen Isolator aufgebracht ist.

10. 10. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 6 bis 9, wobei eine Referenzelektrode und/oder eine Gegenelektrode vorgesehen ist/sind.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

71320595
RECEIVED
1 SEP 16 2002
INTERNATIONAL
PATENT CENTER 1600
1010496920

Applicant's or agent's file reference 401129GA	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/DE00/02758	International filing date (day/month/year) 12 August 2000 (12.08.00)	Priority date (day/month/year) 16 August 1999 (16.08.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC G01N 33/543, C12Q 1/68		
Applicant NOVEMBER AKTIENGESELLSCHAFT GESELLSCHAFT FÜR MOLEKULARE MEDIZIN		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 3 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I Basis of the report
- II Priority
- III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV Lack of unity of invention
- V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI Certain documents cited
- VII Certain defects in the international application
- VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 24 February 2001 (24.02.01)	Date of completion of this report 20 November 2001 (20.11.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE00/02758

RECEIVED
FILE CENTER 1600/2000 SEP 16 2002

I. Basis of the report*

1. With regard to the elements of the international application:*

the international application as originally filed

the description:

pages _____ 1-6 _____, as originally filed
pages _____ , filed with the demand
pages _____ , filed with the letter of _____

the claims:

pages _____ 11,12 _____, as originally filed
pages _____ , as amended (together with any statement under Article 19)
pages _____ , filed with the demand
pages _____ 1-10 _____, filed with the letter of 22 October 2001 (22.10.2001)

the drawings:

pages _____ , as originally filed
pages _____ , filed with the demand
pages _____ , filed with the letter of _____

the sequence listing part of the description:

pages _____ , as originally filed
pages _____ , filed with the demand
pages _____ , filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).

the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).

the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

contained in the international application in written form.

filed together with the international application in computer readable form.

furnished subsequently to this Authority in written form.

furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

the description, pages _____

the claims, Nos. _____

the drawings, sheets/fig _____

5. This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/DE 00/02758

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-10	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-10	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-10	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Reference is made to the following documents:

D1 = WO-A-98/31839;

D2 = EP-A-0 244 326;

D3 = US-A-5 567 301;

D4 = WO-A-98/19153.

1. Independent Claims 1 and 6 were made more precise by inclusion of the feature that promoters of conductivity are introduced **into** the biopolymer layer to increase the conductive capacity.

1.1. The description makes clear that this occurs prior to or after hybridization (i.e., after completion of sensitization), e.g., through dampening, electrochemical dispersion, addition of electroactive substances that specifically bond to ssDNA or dsDNA, etc. (see the third paragraph on each of pages 4 and 5).

1.2. D1 is considered to be the closest prior art.

(i) D1 discloses two essentially different methods and/or devices. A first embodiment involves

THIS PAGE BLANK (USPTO)

hybridization of two nucleic acid species immobilized on planar surfaces. The single-strand nucleic acids are immobilized on the sensor surface by means of conventional alkylthiol substituents. The gold atoms involved in the bonding are integral to the electrode surface and thus not considered to be part of the biopolymer layer.

- (ii) D1 discloses as the second embodiment the immobilization of protein ligands using polyhistidine and a spacer-linked metal ion, i.e., here, the metal ion is integral to the biopolymer layer. This embodiment, however, uses only an immobilized scavenger species (the analyte is in solution), in addition, the measurement sensor is not configured as a planar surface (Figures 14, 15).

None of the above-mentioned embodiments prejudices the novelty of the claimed method or device.

- 1.3 The prior art documents D2-D4 differ from the claimed subject matter in that no second biopolymer layer bonded to a planar solid phase is provided. Furthermore, D2 and D4 do not disclose the dispersion of promoters of conductivity in the biopolymer layer.
- 1.4. The subject matter of Claims 1-10 is thus novel under PCT Article 33(2).
- 1.5 The examination of Claim 6 for novelty is based on the inclusion of all the technical features listed in this claim. Should the claim be amended in the

THIS PAGE BLANK (USPTO)

sense that the second sensitized surface as an analyte (e.g., a marking chip) is not a component of the actual sensor device, a problem with novelty would arise with respect to the prior art according to D1 and D3.

Both documents disclose sensor devices in which metal ions and atoms are present in the biopolymer layer (see 1.2(ii) and D3, Figure 1, column 4, line 61 to column 5, line 8). These inherently contribute to an increase in conductivity.

2. Introducing promoters of conductivity into biopolymer layer(s) in conductometric devices based on an interaction between two sensitized, planar surfaces is not suggested by the relevant prior art.

Therefore, the subject matter of Claims 1-10 is considered to be inventive under PCT Article 33(3).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE 00/02758

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

3. Contrary to PCT Rule 5.1(a)(ii), the description does not cite documents D1-D4 or indicate the relevant prior art disclosed therein.

4. The description is not consistent with the claims (PCT Rule 5.1(a)(iii)).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

RECEIVED
AUG 13 2001
OPE / JCWS

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization

International Bureau

(43) International publication date

22 February 2001 (22.02.2001)

WIPO

PCT

(10) International publication number

WO 01/13115 A2

(51) International patent classification⁷:
C12Q 1/68

G01N 33/543,

(74) Attorney: GASSNER, Wolfgang; Nägelsbachstr. 49A,
91052 Erlangen (DE).

(21) International application number:

PCT/DE00/02758

(81) Designated states (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) International filing date:

12 August 2000 (12.08.2000)

(25) Language of filing:

German

(26) Language of publication:

German

(30) Data relating to the priority:

199 38 138.0 16 August 1999 (16.08.1999)

DE

(84) Designated states (regional): ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US):

NOVEMBER AKTIENGESELLSCHAFT GESELLSCHAFT
FÜR MOLEKULARE MEDIZIN [DE/DE]; Ulrich-Schalk-
Strasse 3a, D-91056 Erlangen (DE).

Published:

- Without the International Search Report and to be republished once the report has been received.

For an explanation of the two-letter codes and the other abbreviations, reference is made to the explanations ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") at the beginning of each regular edition of the PCT Gazette.

As printed

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR IDENTIFYING A BIOPOLYMER SEQUENCE ON A SOLID SURFACE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR IDENTIFIKATION EINER BIOPOLYMERSEQUENZ AUF
FESTKÖRPEROBERFLÄCHEN

(57) Abstract: The invention relates to a method for identifying a biopolymer spread on a first surface of a solid substrate, whereby the first biopolymer is brought into contact with a second biopolymer which spread on a second surface, whereby said second biopolymer has an affinity for the first biopolymer. Biopolymer in Kontakt gebracht wird und wobei die Identifikation des ersten Biopolymers vorgenommen wird durch Auswertung der durch affinitätsbedingte Adhäsion ausgelösten Änderung der Impedanz, der Leitfähigkeit im Gleichstrom- und/oder Wechselstrombereich in Abhängigkeit von einer aufgeprägten Wechselspannungs- oder Wechselstromfrequenz.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung beirrt ein Verfahren zur Identifikation eines auf einer ersten Oberfläche eines Festkörpersubstrats aufgebrachten ersten Biopolymers, wobei das erste Biopolymer mit einem dazu affinen, zweiten sich auf einer zweiten Oberfläche befindenden Biopolymer in Kontakt gebracht wird und wobei die Identifikation des ersten Biopolymers vorgenommen wird durch Auswertung der durch affinitätsbedingte Adhäsion ausgelösten Änderung der Impedanz oder der Leitfähigkeit im Gleichstrom- und/oder Wechselstrombereich in Abhängigkeit von einer aufgeprägten Wechselspannungs- oder Wechselstromfrequenz.

WO 01/13115 A2

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Verfahren und Vorrichtung zur Identifikation einer Biopolymersequenz auf Festkörperoberflächen

Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Vorrichtung zur
5 Identifikation einer spezifischen Biopolymersequenz, die auf
einer Festkörperoberfläche gebunden ist.

Aus der US 5,780,234 ist es bekannt, den Zustand der Hybridisierung durch Änderung der elektrischen Leitfähigkeit nachzuweisen. Dazu ist es nach der Lehre der US 5,780,234 erforderlich, daß ein Transfer von freien Elektronen stattfindet. Zu diesem Zweck sind die Nukleinsäuresequenzen mit Elektronendonatoren bzw. -akzeptoren kombiniert. Bei einer Hybridisierung kann es zum Ladungstransport kommen. Die Anlagerung des nachzuweisenden Oligonukleotids erfolgt hier aus der Lösung.
10
15

Weitere Verfahren zur Identifikation einer Polymersequenz sind bekannt aus der WO 99/29898, US 5,065,798, WO 98/48275, US 5,866,336 sowie WO 99/11813.
20

Aus H.W. Fink, C. Schönenberger, Nature **398**, 407 (1999) ist bekannt, daß die Leitfähigkeit einzelner DNA-Doppelstränge in der Größenordnung guter Halbleiter oder leitfähiger Polymere liegt.
25

S.O. Kelley, N.M. Jackson, M.G. Hill, J.K. Barton, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **38**, 941 (1999) offenbaren, daß Monolagen von DNA-Doppelsträngen auf Elektrodenoberflächen eine hohe Leitfähigkeit und einen schnelleren Ladungstransfer auch über
30 große Abstände aufweisen.

Aufgabe der Erfindung ist es, eine neue Technologie bereitzustellen, mit der an eine feste Oberfläche fixierte Biopolymere eindeutig, schnell und sensitiv identifiziert werden können.

5

Diese Aufgabe wird durch die Merkmale der Ansprüche 1 und 7 gelöst. Zweckmäßige Ausgestaltungen ergeben sich aus den Merkmalen der Ansprüche 2 bis 6 und 8 bis 12.

- 10 Nach Maßgabe der Erfindung ist ein Verfahren zur Identifikation eines auf einer ersten Oberfläche eines ersten Substrats aufgebrachten ersten Biopolymers vorgesehen, wobei das erste Biopolymer mit einem dazu affinen, zweiten sich auf einer Oberfläche eines zweiten Substrats befindenden Biopolymer in Kontakt gebracht wird und wobei die Identifikation des ersten Biopolymers vorgenommen wird durch Auswertung der durch affinitätsbedingte Adhäsion bewirkten Änderung der Impedanz oder der Leitfähigkeit.
- 15
- 20 Unter einem Biopolymer wird insbesondere ein aus Nukleotiden oder Aminosäuren gebildetes Polymer verstanden, z.B. DNA, RNA, PNA, PTO, Peptid, Protein u. dgl.. Unter einem affinen Biopolymer wird ein Biopolymer verstanden, das mit einem korrespondierenden Biopolymer eine Bindung eingehen kann. Die
- 25 Bindung kann eine kovalente, ionische oder auf Wasserstoffbrücken beruhende Bindung sein. Auch eine durch sterische Effekte hervorgerufene Bindung kommt in Betracht.

30 Durch die elektronische Detektion der z.B. bei der Hybridisierung auftretenden Leitfähigkeitsänderung zwischen zwei Oberflächen wird die Sensitivität und Spezifität erhöht sowie apparativer Aufwand herabgesetzt.

Mögliche Einsatzfelder des erfindungsgemäßen Verfahrens liegen in der medizinischen Diagnostik-, Identifikations-, Codierungs- und Erkennungstechnik.

5 Als Änderung kann die Änderung der Impedanz oder der Leitfähigkeit im Gleichstrom- und/oder Wechselstrombereich in Abhängigkeit von einer aufgeprägten Wechselspannungs- oder Stromfrequenz gemessen werden. Dabei kann eine der Oberflächen elektrisch leitfähig sein und die Änderung über diese
10 Oberfläche gemessen werden. Die Oberflächen können aber auch durch einen Isolator getrennt werden. Dabei kann das erste und/oder zweite Biopolymer als Schicht auf die Oberfläche aufgebracht sein, wobei darin elektroaktive Metallatome, -ionen, -cluster oder Komplexmoleküle eingebracht werden. Nach
15 einer weiteren Ausgestaltung ist vorgesehen, daß die Bestimmung der Änderung mittels einer Referenzelektrode und/oder einer Gegenelektrode durchgeführt wird.

Nach weiterer Maßgabe der Erfindung ist eine Vorrichtung zur
20 Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens vorgesehen, wobei auf einer Oberfläche eines ersten Substrats ein erstes Biopolymer derart aufgebracht ist, daß es mit einem dazu affinen, zweiten auf einer Oberfläche eines zweiten Substrats aufgebrachten Biopolymer in Kontakt bringbar ist, und wobei
25 zur Identifikation des ersten Biopolymers eine Einrichtung zur Auswertung einer durch affinitätsbedingte Adhäsion ausgelösten Änderung der Impedanz oder der Leitfähigkeit vorgesehen ist.

30 Ausgestaltungen der Erfindung werden im folgenden erläutert. Die erfindungsgemäße Identifikation der Biopolymere auf einer

Festkörperoberfläche erfolgt vorteilhafterweise nach folgender Vorgehensweise:

Die auf der Oberfläche des ersten Substrats fixierten ersten
5 Biopolymere werden mit dazu affinen zweiten Biopolymeren in Kontakt gebracht. Das hat eine Hybridisierung zur Folge. Die zweiten Biopolymere können auf einer Oberfläche eines zweiten Substrats fixiert sein und z.B. durch Aufeinanderpressen mit den zu identifizierenden ersten Biopolymeren in Kontakt gebracht werden. Als Substratwerkstoff kommt Glas, Kunststoff oder Metall in Betracht. Letztere können in Form einer Folie ausgebildet sein.
10

Wenn die Hybridisierung zwischen zwei parallelen Oberflächen
15 erfolgt, kann die Änderung in der Leitfähigkeit zwischen den beiden Oberflächen zur Detektion verwendet werden. Dies gilt in beiden Ausgestaltungsformen sowohl für Gleich- als auch Wechselstromleitfähigkeitsphänomene. Zur Erhöhung der Leitfähigkeit können in den aus den Biopolymeren gebildeten Dünnschichten auch Metallatome, -ionen, -cluster oder Komplexmoleküle eingelagert werden. Alternativ kann die Detektion auch über Fluoreszenz oder andere optische Methoden erfolgen. Leitfähige Cluster können dabei zur Verstärkung optischer Signale eingesetzt werden.
20

In einer Ausgestaltungsform werden als zu identifizierende erste Biopolymere Nukleinsäuren einer bestimmten Sequenz kovalent an eine leitfähige Oberfläche des ersten Substrats gebunden. Dazu komplementäre Nukleinsäuren sind an ein zweites
30 leitfähiges Substrat gebunden, das mit dem ersten durch Aufeinanderpressen in Kontakt gebracht wird. Bei einer Hybridisierung der Nukleinsäuren verringert sich der elektrische Wi-

derstand. Das kann durch konventionelle elektronische Methoden nachgewiesen werden.

Es ist auch möglich, die mit der Hybridisierung einhergehenden Änderungen der Kapazitäten in der hybridisierenden Schicht Wechselstromwiderstände zu detektieren. Weiterhin ist auch der Einsatz elektrochemischer Signale, wie z.B. spezifischer Reduktions- und Oxidationspeaks, zur Identifikation der Hybridisierung einsetzbar.

10

Die elektronischen Meßgrößen können verstärkt werden, indem in die Schicht der zu detektierenden Biopolymere Metallatome, -cluster oder -ionen eingebracht werden. Das kann sowohl vor als auch nach der Hybridisierung, z.B. durch Bedampfen oder elektrochemische Methoden, erfolgen. Weiterhin ist auch der Einsatz von komplexen Molekülen möglich, die sich z.B. bei Nukleinsäuren spezifisch an einzelsträngige Strukturen oder auch als Interkalatoren an doppelsträngige Konformationen anlagern und elektroaktive Zentren aufweisen.

20

Das erfindungsgemäße Verfahren kann z.B. im Bereich der Sicherheitstechnik zur fälschungssicheren Markierung und Identifizierung von Banknoten, Chipkarten, Ausweisen u.ä. verwendet werden. Im Falle der Identifizierung unter Verwendung einer flüssigen Phase kann das Verfahren auch zur Markierung und Identifizierung z.B. von Lebensmitteln, Medikamenten o.ä. eingesetzt werden.

Beispiel:

30 Oligonukleotide einer Länge von 21 Basen werden am 5'-Ende kovalent an die Oberfläche eines leitfähigen Polykarbonat/Kohlefaser-Kunststoffes fixiert.

Die an der Oberfläche befindlichen Oligonukleotide werden mit an einer zweiten Oberfläche befindlichen komplementären Sonden hybridisiert. Das geschieht durch Inkontaktbringen der beiden Oberflächen. Wird zwischen der leitfähigen Kunststoff-
5 oberfläche und der zweiten Oberfläche eine Wechselspannung einer Frequenz von 250 Hz angelegt und der kapazitive Anteil des Wechselstromes gemessen, so ergibt sich bei Hybridisierung ein Abfall der Wechselstromleitfähigkeit um mehr als 10%. Damit kann die Hybridisierung des Oligonukleotids nach-
10 gewiesen werden. Kontrollversuche mit nicht spezifischen Oligonukleotiden ergeben keine wesentliche Leitfähigkeitsänderung.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Identifikation eines auf einer Oberfläche eines ersten Substrats aufgebrachten ersten Biopolymers,

5

wobei das erste Biopolymer mit einem dazu affinen, zweiten sich auf einer Oberfläche eines zweiten Substrats befindenden Biopolymer in Kontakt gebracht wird und

10 wobei die Identifikation des ersten Biopolymers vorgenommen wird durch Auswertung der durch die affinitätsbedingten Adhäsion bewirkten Änderung der Impedanz oder der Leitfähigkeit.

15 2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Änderung der Impedanz oder der Leitfähigkeit im Gleich- und/oder Wechselstrombereich in Abhängigkeit von einer aufgeprägten Wechselspannungs- oder Wechselstromfrequenz gemessen wird.

20 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei mindestens eine der Oberflächen elektrisch leitfähig ist und die Änderung über diese Oberfläche gemessen wird.

4. Verfahren nach Anspruch 3, wobei die Oberflächen durch einen Isolator getrennt werden.

25

5. Verfahren nach den vorhergehenden Ansprüche, wobei das erste und/oder zweite Biopolymer als Schicht auf die Oberfläche aufgebracht wird, wobei darin elektroaktive Metallatome, -ionen, -cluster oder Komplexmoleküle eingebracht werden.

6. Verfahren nach den vorhergehenden Ansprüche, wobei die Bestimmung der Änderung mittels einer Referenzelektrode und/oder einer Gegenelektrode durchgeführt wird.
- 5 7. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei auf einer Oberfläche eines ersten Substrats ein erstes Biopolymer derart aufgebracht ist, daß es mit einem dazu affinen, zweiten auf einer Oberfläche eines zweiten Substrats aufgebrachten Biopolymer in 10 Kontakt bringbar ist, und wobei zur Identifikation des ersten Biopolymers eine Einrichtung zur Auswertung einer durch affinitätsbedingte Adhäsion ausgelösten Änderung der Impedanz oder der Leitfähigkeit vorgesehen ist.
- 15 8. Vorrichtung nach Anspruch 7, wobei mittels der Einrichtung zur Auswertung die Änderung im Gleichstrom- und/oder Wechselstrombereich in Abhängigkeit von einer aufgeprägten Wechselspannungs- oder Wechselstromfrequenz meßbar ist.
- 20 9. Vorrichtung nach Anspruch 7 oder 8, wobei mindestens eine der Oberflächen elektrisch leitfähig ist und die Änderung über diese Oberfläche meßbar ist.
- 25 10. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 7 bis 9, wobei das erste und/oder zweite Biopolymer auf einem auf der Oberfläche vorgesehenen Isolator aufgebracht ist.
- 30 11. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 7 bis 10, wobei das erste und/oder zweite Biopolymer in Form einer Schicht auf die Oberfläche ist/sind und die Schicht mit elektroaktiven Metallatomen, -ionen, -cluster oder Komplexmolekülen versehen ist.

12. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 7 bis 11, wobei eine Referenzelektrode und/oder eine Gegenelektrode vorgesehen ist/sind.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(12) NACH DEM VERTRÄG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
22. Februar 2001 (22.02.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/13115 A3

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **G01N 33/543, C12Q 1/68**
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE00/02758
- (22) Internationales Anmeldedatum: 12. August 2000 (12.08.2000)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
199 38 138.0 16. August 1999 (16.08.1999) DE
- (71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): NOVEMBER AKTIENGESELLSCHAFT GESELLSCHAFT FÜR MOLEKULARE MEDIZIN [DE/DE]; Ulrich-Schalk-Strasse 3a, D-91056 Erlangen (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): BERTLING, Wolf [DE/DE]; Meisenweg 22, D-91056 Erlangen (DE). HAS-SMANN, Jörg [DE/DE]; Hofmannstrasse 118a, D-91052 Erlangen (DE). KOSAK, Hans [DE/DE]; Von-Wit-zleben-Strasse 23, D-53123 Bonn (DE).
- (74) Anwalt: GASSNER, Wolfgang; Nägelsbachstr. 49A, 91052 Erlangen (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht
- (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 23. August 2001

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR IDENTIFYING A BIOPOLYMER SEQUENCE ON A SOLID SURFACE

(54) Bezeichnung: IDENTIFIKATION EINER BIOPOLYMERSEQUENZ AUF FESTKÖRPEROBERFLÄCHEN

WO 01/13115 A3

(57) Abstract: The invention relates to a method for identifying a biopolymer spread on a first surface of a solid substrate, whereby the first biopolymer is brought into contact with a second biopolymer which spread on a second surface, whereby said second biopolymer has an affinity for the first biopolymer. Biopolymer in Kontakt gebracht wird und wobei die Identifikation des ersten Biopolymers vorgenommen wird durch Auswertung der durch affinitätsbedingte Adhäsion ausgelösten Änderung der Impedanz, der Leitfähigkeit im Gleichstrom- und/oder Wechselstrombereich in Abhängigkeit von einer aufgeprägten Wechselspannungs- oder Wechselstromfrequenz.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Identifikation eines auf einer ersten Oberfläche eines Festkörpersubstrats aufgebrachten ersten Biopolymers, wobei das erste Biopolymer mit einem dazu affinen, zweiten sich auf einer zweiten Oberfläche befindenden Biopolymer in Kontakt gebracht wird und wobei die Identifikation des ersten Biopolymers vorgenommen wird durch Auswertung der durch affinitätsbedingte Adhäsion ausgelösten Änderung der Impedanz oder der Leitfähigkeit im Gleichstrom- und/oder Wechselstrombereich in Abhängigkeit von einer aufgeprägten Wechselspannungs- oder Wechselstromfrequenz.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In. International Application No

PCT/DE 00/02758

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 G01N33/543 C12Q1/68

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 G01N C12Q

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 31839 A (HARVARD COLLEGE) 23 July 1998 (1998-07-23) page 28, line 21 -page 34, line 31; figures 8-16 ---	1-12
X	US 5 567 301 A (STETTER JOSEPH R ET AL) 22 October 1996 (1996-10-22) the whole document ---	1-12
X	WO 98 19153 A (VADGAMA PANKAJ MAGANLAL ;WARRINER KEITH STEWART ROBERT (GB); UNIV) 7 May 1998 (1998-05-07) claims 1,13,16 ---	1-12
X	EP 0 244 326 A (BIO MERIEUX) 4 November 1987 (1987-11-04) page 1, line 21 - line 39; example 5 ---	1-12 -/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

7 March 2001

26/03/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hart-Davis, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 00/02758

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 00 77523 A (CHOONG VI EN ;LI CHANGMING (US); MARACAS GEORGE (US); MOTOROLA INC) 21 December 2000 (2000-12-21) claims 1,11,12,15,16; examples 1-3 ----	1-12
A	H-W FINK, C SCHÖNENBERGER: "Electrical conduction through DNA molecules" NATURE, vol. 398, 1 April 1999 (1999-04-01), pages 407-410, XP002162319 cited in the application the whole document ----	
A	S O KELLEY, N M JACKSON, M G HILL, J K BARTON: "Long-Range Electron Transfer through DNA films" ANGEW. CHEM. INT. ED., vol. 38, no. 7, 1999, pages 941-945, XP002162320 cited in the application the whole document ----	
T	SOUTEYRAND E ET AL: "Comparison between electrochemical and optoelectrochemical impedance measurements for detection of DNA hybridization." APPLIED BIOCHEMISTRY AND BIOTECHNOLOGY, vol. 89, no. 2-3, November 2000 (2000-11), pages 195-207, XP000989714 ISSN: 0273-2289 the whole document -----	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In International Application No

PCT/DE 00/02758

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9831839	A 23-07-1998	AU 5926598 A EP 0981643 A		07-08-1998 01-03-2000
US 5567301	A 22-10-1996	NONE		
WO 9819153	A 07-05-1998	AU 4785497 A EP 0934516 A		22-05-1998 11-08-1999
EP 0244326	A 04-11-1987	FR 2598227 A AT 93320 T DE 3787041 A DE 3787041 T DE 244326 T ES 2002695 T GR 88300142 T PT 84810 A,B		06-11-1987 15-09-1993 23-09-1993 24-03-1994 03-11-1988 01-01-1994 16-12-1988 01-05-1987
WO 0077523	A 21-12-2000	NONE		

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

In. nationales Aktenzeichen

PCT/DE 00/02758

A. KLASSEIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 GO1N33/543 C12Q1/68

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 GO1N C12Q

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98 31839 A (HARVARD COLLEGE) 23. Juli 1998 (1998-07-23) Seite 28, Zeile 21 -Seite 34, Zeile 31; Abbildungen 8-16 ---	1-12
X	US 5 567 301 A (STETTER JOSEPH R ET AL) 22. Oktober 1996 (1996-10-22) das ganze Dokument ---	1-12
X	WO 98 19153 A (VADGAMA PANKAJ MAGANLAL ;WARRINER KEITH STEWART ROBERT (GB); UNIV) 7. Mai 1998 (1998-05-07) Ansprüche 1,13,16 ---	1-12
X	EP 0 244 326 A (BIO MERIEUX) 4. November 1987 (1987-11-04) Seite 1, Zeile 21 - Zeile 39; Beispiel 5 ---	1-12
	-/-	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmelde datum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmelde datum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmelde datum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahe liegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

7. März 2001

26/03/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Hart-Davis, J

INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen

PCT/DE 00/02758

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
E	WO 00 77523 A (CHOONG VI EN ;LI CHANGMING (US); MARACAS GEORGE (US); MOTOROLA INC) 21. Dezember 2000 (2000-12-21) Ansprüche 1,11,12,15,16; Beispiele 1-3 ---	1-12
A	H-W FINK, C SCHÖNENBERGER: "Electrical conduction through DNA molecules" NATURE, Bd. 398, 1. April 1999 (1999-04-01), Seiten 407-410, XP002162319 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	
A	S O KELLEY, N M JACKSON, M G HILL, J K BARTON: "Long-Range Electron Transfer through DNA films" ANGEW. CHEM. INT. ED., Bd. 38, Nr. 7, 1999, Seiten 941-945, XP002162320 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	
T	SOUTEYRAND E ET AL: "Comparison between electrochemical and optoelectrochemical impedance measurements for detection of DNA hybridization." APPLIED BIOCHEMISTRY AND BIOTECHNOLOGY, Bd. 89, Nr. 2-3, November 2000 (2000-11), Seiten 195-207, XP000989714 ISSN: 0273-2289 das ganze Dokument -----	1-12

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inhaltliches Aktenzeichen

PCT/DE 00/02758

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9831839 A	23-07-1998	AU	5926598 A	07-08-1998
		EP	0981643 A	01-03-2000
US 5567301 A	22-10-1996	KEINE		
WO 9819153 A	07-05-1998	AU	4785497 A	22-05-1998
		EP	0934516 A	11-08-1999
EP 0244326 A	04-11-1987	FR	2598227 A	06-11-1987
		AT	93320 T	15-09-1993
		DE	3787041 A	23-09-1993
		DE	3787041 T	24-03-1994
		DE	244326 T	03-11-1988
		ES	2002695 T	01-01-1994
		GR	88300142 T	16-12-1988
		PT	84810 A, B	01-05-1987
WO 0077523 A	21-12-2000	KEINE		

THIS PAGE BLANK (USPTO)